

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

BEST AVAILABLE COPY

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 02 NOV. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété Industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour tous renseignements : INPI DIRECT  
0825 83 85 87  
5 INPI PARIS 34 SP  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*04

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 G W / 030103

REMISE EN MARCHÉ DATE LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI - 5 AVR. 2004 Vos références pour ce dossier (facultatif) 36306/FR		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  BREESE-MAJEROWICZ 3 avenue de l'Opéra 75001 PARIS	
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		N°	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) UTILISATION DE POLYMÈRES BIOCOMPATIBLES POUR LA PRÉPARATION D'UNE COMPOSITION OU D'UN DISPOSITIF MÉDICAL DESTINÉS À LA PRÉVENTION, AU SOULAGEMENT OU AU TRAITEMENT DES GENES ET DOULEURS			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		ORGANES TISSUS RÉGÉNÉRATION RÉPARATION REMPLACEMENT - OTR3	
Prénoms			
Forme juridique		S.A.R.L.	
N° SIREN		4 3 2 3 7 3 0 5 8	
Code APE-NAF		7 3 1 Z	
Domicile ou siège	Rue	33 avenue Pierre Brossolette	
	Code postal et ville	9 4 0 0 0 CRETEIL	
	Pays	France	
Nationalité		France	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
page 2/2

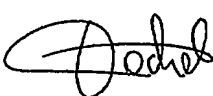
**BR2**

5 AVRIL 2004

REMISE EN DÉPÔT  
DATE  
LIEU  
N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

75 INPI PARIS 34 SP  
0403550

DB 540 W / 191203

<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>		<b>Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques</b>	
Nom	BREESE		
Prénom	Pierre		
Cabinet ou Société	BREESE-MAJEROWICZ		
Nationalité	France		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	3 avenue de l'Opéra	
	Code postal et ville	75 10 10 11 Paris	
	Pays	France	
N° de téléphone (facultatif)	01 47 03 67 77		
N° de télécopie (facultatif)	01 47 03 67 78		
Adresse électronique (facultatif)	office@breese.fr		
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		<b>Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques</b>	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		<b>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</b>	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
		<b>Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8)</b>	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b>	
		<input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG	
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		1	
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b> BREESE Pierre 921038		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 	

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

5 AVRIL 2004

Page suite N° 1.../1...

**BR/SUITE**

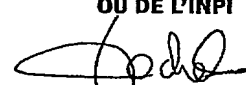
REMISE EN NEIGES  
DATE  
LIEU  
N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Reservé à l'INPI

0403550

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 G W / 210103

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		36306/FR
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> N°
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input type="checkbox"/> Personne morale <input checked="" type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		BARRITAU
Prénoms		Denys
Forme juridique		
N° SIREN		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Code APE-NAF		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Domicile ou siège	Rue	4 rue Française
	Code postal et ville	75010 PARIS
	Pays	France
Nationalité		France
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Code APE-NAF		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Domicile ou siège	Rue	
	Code postal et ville	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	Pays	
Nationalité		
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>
BREESE Pierre 921038		

UTILISATION DE POLYMÈRES BIOCOMPATIBLES POUR LA  
PRÉPARATION D'UNE COMPOSITION OU D'UN DISPOSITIF MEDICAL  
DESTINÉS À LA PRÉVENTION, AU SOULAGEMENT OU AU TRAITEMENT  
DES GENES ET DOULEURS

5

La présente invention concerne le domaine de la  
prévention, du soulagement ou du traitement de la douleur ou  
des gênes, notamment en matière de confort, d'améliorations  
ou de protection des irritations, picotements et  
10 démangeaisons. L'invention a plus particulièrement pour  
objet l'utilisation de polymères biocompatibles de formule  
générale AaXxYy, définie ci-après, pour la préparation d'une  
composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique ou  
d'un dispositif médical destinés à la prévention, au  
15 soulagement, à la protection ou aux traitements des gênes,  
désagréments, irritations et douleurs de tout tissu.

On connaît dans l'art antérieur des composés désignés  
HBGFPP possédant la capacité d'accélérer les processus de  
20 réparations des lésions :

- de tissus nerveux comme décrit dans le brevet FR  
94/03806,
- de tissus musculaires dans le brevet US 5,852,003,  
et
- 25 - du tractus digestif dans le brevet US 5,852,004.

Il a également été décrit dans le brevet FR 98/09309  
une famille de molécules, désignées RGTA, qui présentent des  
propriétés remarquables, notamment, des effets protecteurs  
contre les radicaux libres, des effets de prévention de la  
30 formation de fibroses et des effets de régulation de  
l'homéostasie tissulaire en général et des tissus osseux en  
particulier.

Ainsi les RGTA ont été décrits comme agents de  
cicatrisation de lésions de la peau, de la cornée, des os

plats et longs, des tissus ischémiés comme les tissus des muscles squelettiques ou cardiaques ou nerveux, ou encore des maladies neurodégénératives ou encore des tissus irradiés. Les HBGFPP, et plus particulièrement les RGTA, sont donc des agents favorisant la cicatrisation et la régénération tissulaire en général quels que soient les types de lésions et ce, dans la mesure où ils agissent comme agents de potentialisation et de protection des facteurs de croissance naturellement présents dans les tissus.

Il a également été rapporté dans la demande de brevet français publiée sous le No. 2 718 025, que les HBGFPP sont des agents présentant des activités anti-inflammatoires en inhibant certaines enzymes de l'inflammation comme l'élastase leucocytaire.

Par ailleurs, la demande de brevet français publiée sous le No. 2 461 724 ainsi que le brevet US 4,740,594 décrivent les dérivés de dextran contenant des résidus carboxyméthyle, carboxyméthyle benzylamide sulfonate (dérivés carboxylés et sulfatés de dextran) présentant des activités anti-inflammatoires par inhibition du complément. Plus récemment, ces mêmes propriétés ont été rapportées pour des dérivés sulfatés de fucans ou de dextran dépourvus de groupement benzylamine (Fisher, et al., *Mol Immunol.*, 1994, 31 (4) p 247 et Maiga et al., *Carbohydrate Polymers*, 1997, 32, 89-93).

Il a maintenant été mis en évidence une activité des polymères biocompatibles sur la douleur. En effet, ces composés montrent une capacité insoupçonnée de diminuer, soulager ou supprimer la douleur indépendamment des activités de régénération. Ces effets ont été observés dans les quelques minutes suivant l'application de polymères biocompatibles et leur action de soulagement de la douleur ou l'effet du sentiment de confort qui en résulte ont duré plusieurs heures, voire plusieurs jours. Ces effets sont

obtenus à chaque nouvelle application de polymères biocompatibles. Ces composés agissent non seulement sur des tissus lésés ou irrités mais également sur des tissus sains sans que les lésions tissulaires soient nécessairement  
5 visibles.

Ces effets de soulagement et sur le traitement de la douleur et le sentiment de confort ont été observés dans tous les types de douleur, quelles que soient l'origine de la douleur ou la nature des tissus concernés, par  
10 application locale ou systémique ou par administration par voie orale ou par voie aérienne. Ces effets ont été observés plus particulièrement sur des tissus de surface en contact direct avec l'extérieur comme la peau, la cornée, ou le tympan ou sur des tissus en contact indirect comme les  
15 muqueuses du tractus digestif, des voies respiratoires nasales et pulmonaires. Des douleurs sur des tissus plus profonds et donc plus difficilement accessibles comme les muscles, les tendons ou les articulations (genoux, coudes), ou les os du pied après chirurgie orthopédique ont été  
20 soulagées par application locale sur la peau au niveau de la zone de souffrance, par injection locale ou systémique ainsi que par administration orale. Curieusement, l'administration orale ponctuelle a permis également de soulager des céphalées et l'administration orale quotidienne sur  
25 plusieurs semaines de traiter des souffrances chroniques articulaires ou dorsales. L'application de polymères biocompatibles peut se faire d'une manière préventive, juste après la lésion, sur le site de la lésion et prévenir ou atténuer significativement la douleur. De même,  
30 l'application sur une peau, non lésée et apparemment saine mais sensible et donnant un sentiment d'inconfort décrit dans l'expression « nerfs à fleur de peau » provoque dans certains cas un sentiment de confort et de bien être, il en est de même chez des personnes âgées ayant des peaux

rugueuses et sèches dites « en peau de lézard ». L'absorption par voie orale donne également cette sensation de confort et de bien-être. L'administration par voie aérienne permet également de calmer une irritation et de soulager des effets de suffocation, d'oppression respiratoire et de la toux. Ces effets sont donc très différents des effets de stimulation de la cicatrisation et de régénération tissulaires décrits dans l'art antérieur tant par leur nature que par la rapidité avec laquelle ils sont perçus.

En conséquence, l'invention a pour objet l'utilisation d'un polymère biocompatible répondant à la formule générale (I) suivante

15             $AaXxYy$  (I)  
               dans laquelle :  
               A représente un monomère,  
               X représente un groupement  $RCOOR'$ ,  
               Y représente un groupement O ou N-sulfonate fixé sur A  
 20 et répondant à l'une des formules suivante  
                $-ROSO_3R'$ ,  $-RNSO_3R'$  dans lesquelles :

              R représente une chaîne hydrocarbonée aliphatique, éventuellement ramifiée et/ou insaturée et qui peut contenir un ou plusieurs cycles aromatiques et R' représente un atome  
 25 d'hydrogène ou un cation.

              a représente le nombre de monomères,

---

              x représente le taux de substitution des monomères A par des groupements X,

              y représente le taux de substitution des monomères A  
 30 par des groupements Y,

              pour la préparation d'une composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique ou d'un dispositif médical destinés à la prévention, au soulagement et/ou au traitement



des gênes, désagréments, irritations et/ou douleurs et/ou à la protection des tissus contre ceux-ci.

Les monomères A, identiques ou différents, sont  
5 choisis parmi les sucres, les esters, les alcools, les acides aminés, les nucléotides, de façon à former un squelette polymérique de nature polyester ou polyalcool ou polysaccharidique, ou encore du type des acides nucléiques ou des protéines.

10 Parmi les polyesters, ils peuvent être des copolymères de biosynthèse ou synthèse chimique comme des polyesters aliphatiques ou ceux d'origine naturelle comme les polyhydroxyalcoonaotes.

Les polysaccharides et leurs dérivés peuvent être  
15 d'origine bactérienne à chaîne simple comme les polyglucoses (dextran, cellulose, bêta glucan) ou d'autres monomères, avec des unités plus complexes comme pour les xanthanes (glucose, mannose et acide glucuronique) ou encore des glucuronanes et glucoglucuronane.

20 Les polysaccharides peuvent être d'origine végétale à simple chaîne comme la cellulose (glucose), ou les pectines (acide galacturonique), les fucanes, l'amidon ou plus complexe comme les alginates (acide galuronique et mannuronique), d'origine fungique comme le steroglucane ou  
25 d'origine animale comme les chitines ou le chitosan (glucosamine).

La présente invention concerne, tout particulièrement, des polymères peu dégradés par les glycanases de mammifères  
30 et/ou de bactéries et présentant une faible activité anticoagulante. Par « peu dégradés par les glycanases », on entend, dans le cadre de la présente invention, des polymères qui, mis en solution avec ces glycanases, sont dégradés à moins de 50% alors que, dans les mêmes

conditions, les substrats glycosaminoglycannes de mammifères sont dégradés de 100%. Une méthode de mesure est donnée dans l'exemple 1. Par « faible activité anticoagulante », on entend, dans le cadre de la présente invention, une activité anticoagulante inférieure au dixième de celle de l'héparine (<20 UI). Par conséquent, sont exclus de la présente invention les glycosaminoglycannes d'origine animale comme l'héparine et les héparanes sulfates, les chondroitines, dermatanes ou kératane sulfates et l'acide hyaluronique.

De préférence, le nombre de monomères A, défini dans la formule (I) par « a » est tel que la masse desdits polymères de formule (I) est supérieure à environ 2000 daltons (ce qui correspond à 10 monomères de glucose). De plus, la masse desdits polymères de formule (I) est inférieure à environ 2000000 daltons (ce qui correspond à 10000 monomères de glucose). De façon avantageuse, la masse desdits polymères de formule (I) est comprise entre environ 30 et environ 100 kdaltons.

De façon préférée, le taux de substitution de l'ensemble des monomères A par les groupements X défini dans la formule générale (I) par « x » est compris entre environ 20 et 150%, et de préférence est de l'ordre de 50%.

De façon avantageuse, le taux de substitution de l'ensemble des monomères A par les groupements Y défini dans la formule générale (I) par « y » est compris entre environ 30 et 150%, et de préférence est de l'ordre de 100%.

Dans la définition des taux de substitutions ci-dessus, on entend par un taux de substitution x de 100 %, le fait que chaque monomère A du polymère de l'invention contient statistiquement un groupement X. De même, on entend par un taux de substitution y de 100 %, le fait que chaque monomère du polymère de l'invention contient statistiquement un groupement Y. Les taux de substitution supérieurs à 100 %

traduisent le fait que chaque monomère porte statistiquement plus d'un groupement du type considéré; à l'inverse, les taux de substitution inférieurs à 100 % traduisent le fait que chaque monomère porte statistiquement moins d'un groupement du type considéré.

Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, le radical R dans les polymères décrits ci-dessus n'est pas la benzylamine ou la benzylamine sulfonate. En effet, la présence de benzylamine, bien que ne nuisant pas à l'action anti-douleur, n'est pas souhaitable, car elle est susceptible d'induire une toxicité des polymères biocompatible de formule (I).

De façon avantageuse, les radicaux R préférés sont choisis parmi un groupement alkyle, allyle, aryle, linéaires ou ramifiés.

Les polymères biocompatibles utilisables dans le cadre de l'invention peuvent comprendre en outre des groupements chimiques fonctionnels Z, différents de X et Y, capables de conférer auxdits polymères des propriétés biologiques ou physicochimiques supplémentaires. La formule générale des polymères biocompatibles contenant en plus un groupe Z utilisables dans le cadre de la présente invention est donnée dans la figure 1 en annexe.

De façon préférée, le taux de substitution de l'ensemble des monomères A par des groupements Z représente par « z » dans la figure 1 est compris entre 0 et 50 %, et de préférence de l'ordre de 30%.

De façon avantageuse, le groupement Z dans les polymères biocompatibles utilisables dans le cadre de la présente invention est une substance capable de conférer auxdits polymères une meilleure solubilité ou lipophilie ou encore de diminuer l'activité anticoagulante.

Dans une première forme de mise en œuvre, les groupements Z dans les polymères biocompatibles utilisables dans le cadre de la présente invention sont identiques ou différents et sont des acides aminés, des acides gras, des alcools gras, des céramides, ou des dérivés de ceux-ci, ou encore des séquences nucléotidiques d'adressage.

Dans une seconde forme de mise en œuvre, les groupements Z dans les polymères biocompatibles utilisables dans le cadre de la présente invention sont identiques ou différents et sont des agents thérapeutiques.

Les groupements X, Y et Z peuvent être fixés directement sur le monomère A ou bien fixés les uns aux autres, l'un seulement étant fixé au monomère A.

Ainsi, les groupements Z peuvent être fixés par covalence directement sur les monomères A ou fixés par covalence sur les groupements X et/ou Y.

Mais, les groupements Z peuvent aussi être conjugués aux polymères de formule (I) par des liaisons autres que covalentes, comme des interactions ioniques ou hydrophiles, selon la nature de A, X et Y.

Lors de ses travaux, la Demanderesse a testé des polymères biocompatibles à base de glucose comme ceux dérivés du dextran, de la cellulose ou de bêta glycan ou encore à base de glucuronane ou de glucoglucuronane ou de fucanes ou encore de d'alginates. Ces polysaccharides ont été transformés en RGTA par addition de groupements carboxyliques, sulfates et des substitutions Z de différentes natures et les structures sont résumées dans le tableau 1 ci-après.

Ont également été testés des polymères biocompatibles polyesters comme le copolymère d'acide malique décrits dans la publication de Jeanbat-Mimaud et al. (« Bioactive functionalized polymers of malic acid for bone repair and

muscle regeneration », *Journal of Biomaterials Sciences, Polymer Edition*, 2001, vol. 11, p979-991).

Ainsi, les travaux de la Demanderesse ont permis de montrer que l'application locale de polymères biocompatibles lors du traitement de lésions cutanées provenant, par exemple, de brûlures superficielles comme les expositions au soleil ou au rayonnement laser (resurfacing) ou profondes ou encore d'ulcérations liées à des pathologies vasculaires ou diabétiques induisant de fortes souffrances, les malades ont pu être soulagés de ces souffrances après administration locale de polymères biocompatibles et ceci dans les premières heures suivant l'agression du tissu et donc bien avant que le processus de cicatrisation ne puisse être observé. Dans les cas extrêmes où ces patients étaient depuis plusieurs mois sous antalgiques puissants comme la morphine, l'effet de soulagement a été sensible rapidement après application des polymères biocompatibles et l'effet antidouleur tellement puissant qu'après une quinzaine de jours ces patients n'avaient plus besoin de traitement antalgique alors que, dans certains des exemples, ces patients étaient sous morphine depuis plus deux ans. D'une manière encore inattendue, les mêmes types de douleurs cutanées ont été soulagées après administration orale des polymères biocompatibles de l'invention.

Toujours sur les lésions cutanées, la Demanderesse a observé une diminution des souffrances liées à des gerçures ou encore aux boutons de fièvre dont les ulcérations labiales induites étaient à la fois moins douloureuses et réduites.

De même, les effets douloureux induits par des piqûres d'insectes ont été atténués. D'une manière générale, la Demanderesse a observé les effets antidouleur par simple application de polymères biocompatibles sur toutes les lésions et irritations cutanées, incluant le cuir chevelu.

Les lésions pouvant être de toutes origines ainsi dans des pathologies graves comme le psoriasis ou autres maladies prenant des formes hyperkératosiques, dans les dermites de contact ou lors d'irritations mécaniques ou provoquées par des produits chimiques.

Les mêmes observations ont été obtenues pour des souffrances d'autres tissus que la peau et notamment ceux en contact direct avec l'environnement. Ainsi lors des traitements des ulcères de cornées, nous avons observé un soulagement des animaux et une bien meilleure acceptation du traitement comme si ce traitement soulageait les douleurs liées à l'ulcération et ce dès les premières minutes suivant l'ulcération. Les effets de soulagement observé selon les cas étaient de plusieurs heures et reproduits à chacune des instillations des polymères biocompatibles.

La Demanderesse a constaté que les douleurs acides de l'estomac sont très rapidement soulagées par absorption de polymères biocompatibles. Il en est de même pour les cas de lésions des gencives, et des tissus buccaux qui, dans leur ensemble, sont rapidement soulagés après un bain de bouche ou un brossage des dents avec une solution de polymères biocompatibles. Ces effets ont été observés également en cas de rage de dent. Les aphtes ne donnent plus cette sensation de brûlure et semblent moins sensibles aux agressions comme l'exposition à des aliments acides ou caustiques. De même les irritations des muqueuses anales ou génitales sont soulagées par l'application de polymères biocompatibles en solution ou en crème.

Ce même soulagement a été observé après intoxications et brûlures pulmonaires dont les origines étaient l'inhalation de fumées provenant de feux ou des gaz toxiques. Dans ce cas, le polymère biocompatible a été inhalé après avoir été mis en aérosol. Dans le cas de personnes souffrant d'asthme, de bronchites chroniques ou

aigues et d'obstruction des voies respiratoires, l'inhalation en aérosol de polymères biocompatibles de l'invention a induit un effet calmant permettant de soulager la douleur et de diminuer l'effet d'oppression respiratoire.

5 Il a également eu pour effet de diminuer les quintes de toux et de soulager la douleur dans la gorge. Les effets sont particulièrement nets pour les personnes sensibles à la fumée de cigarettes, qui peut provoquer une irritation de la gorge et des quintes de toux, chez le fumeur comme chez

10 celui qui le côtoie. Un effet et un soulagement ont été également observés après inhalation de polymères biocompatibles de l'invention dans le cas de personnes souffrant de rhinite, dont les muqueuses nasales sont rapidement irritées et deviennent source d'inconfort et

15 parfois de souffrance. Ces effets antidouleur ou de confort ont été observés rapidement après respiration en aérosol ou en pulvérisation nasales et dès que la douleur revenant, une nouvelle exposition aux polymères biocompatibles était réalisée. D'une manière intéressante, ces inhalations

20 étaient de moins en moins nécessaires, la douleur revenant de manière plus espacée dans le temps. De même, nous avons observé que l'injection locale ou l'application en pommade des polymères biocompatibles au niveau des zones douloureuses des tendons comme pour le coude ou encore le

25 genou soulage rapidement et d'une manière durable la douleur. Ainsi sur plusieurs tendinites du coude comme les "tennis elbow", ou les tendons ischémisés du genou comme dans la maladie de Otchsch Good Schlatter ou encore sur des souffrances des tendons des pieds comme le tendon d'Achille

30 chez les sportifs des effets de soulagement des douleurs ont été observées. Le même traitement a été appliqué aux chevaux de courses souffrant de tendinites des zones articulaires des pattes. Ainsi une série d'injections dans la zone péri-tendineuse de quelques microlitres de polymères

biocompatibles à 100 microgrammes par ml a permis de soulager la douleur et ce soulagement s'est manifesté par une absence de claudication après une quinzaine de jours. Le traitement a été poursuivi avec une fréquence hebdomadaire  
 5 et une reprise de l'entraînement après deux mois a montré une absence de douleur à la palpation.

Des mêmes observations de soulagement ont été observées après administration locale de polymères biocompatibles au niveau des lésions du cartilage soit par  
 10 injection intra-articulaire de polymères biocompatibles seuls ou en association avec de l'acide hyaluronique ou après administration percutanée par massages autour de l'articulation. Ces mêmes effets de soulagement et parfois de suppression de douleur, ont été obtenus par absorptions  
 15 itératives par voie orale de la solution de polymères biocompatibles de l'invention chez des personnes souffrant depuis longtemps de douleurs articulaires aux genoux, à la hanche et/ou encore au dos.

20 Des effets antalgiques ont été également observés après chirurgies orthopédiques des articulations. Ainsi la chirurgie visant à redresser les os des métatarses chez des malades atteints d'algus Valgus et de déformation des autres orteils sont très douloureux et le patient souffre au réveil  
 25 et pendant plusieurs jours. L'injection de polymères biocompatibles par voie intramusculaire le lendemain de l'opération et après une nuit de fortes douleurs malgré une administration d'antalgiques puissants a induit un net soulagement qui s'est maintenu pendant 1 jour. L'injection  
 30 réitérée le 4<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> jour a permis au patient une convalescence sans douleur alors que, sans ce traitement à base de polymères biocompatibles, la douleur persiste plusieurs semaines et le soulagement du malade n'est obtenu



que par un traitement continu d'antalgiques. Il en serait de même pour d'autres chirurgies.

Par conséquent, la présente invention concerne  
5 l'utilisation d'un polymère biocompatible tel que décrit ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique ou dermatologique ou d'un dispositif médical destinés à prévenir, à soulager et/ou à traiter des douleurs induites par des lésions ou irritations chez un individu au niveau  
10 d'une zone de contact avec un milieu extérieur.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par « lésions ou irritations d'une zone de contact avec un milieu extérieur » aussi bien les lésions ou irritations cutanées, les lésions ou irritations de la cornée, les  
15 lésions du tympan, les lésions ou irritations du tractus digestif (lésions buccales, anales, stomacales, etc...), les lésions ou irritations du tractus respiratoire telles que les lésions des tissus des voies aériennes et pulmonaires et les lésions du tractus uro-génital. De façon préférée, les  
20 lésions et irritations cutanées que visent à prévenir, à soulager et/ou à traiter les compositions ou dispositifs médicaux à base de polymères biocompatibles tels que décrits dans l'invention sont choisies parmi les lésions induites par les brûlures superficielles dues aux expositions  
25 solaires ou au rayonnement laser, les irritations du nez ou de la gorge provoquant des quintes de toux, les ulcérations liées à des pathologies vasculaires ou diabétiques, les gerçures, les ulcérations limbales causées par des boutons de fièvre, les lésions causées par les piqûres d'insectes,  
30 par des irritations mécaniques ou par des produits chimiques comme les acides, les maladies hyperkératosiques telles que le psoriasis ou les dermatites de contact...

La présente invention concerne également l'utilisation d'un polymère biocompatible tel que décrit ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique ou d'un dispositif médical destinés à prévenir, à soulager et/ou à  
5 traiter des douleurs au niveau des tendons, des cartilages, des articulations et/ou du dos.

Par « douleur au niveau des tendons », on entend, dans le cadre de la présente invention, aussi bien les douleurs induites par des tendinites au niveau des tendons du pied,  
10 du coude ou des articulations que les douleurs induites au niveau de tendons ischémiés comme dans la maladie de Otchsch Good Schlatter ou encore les douleurs induites après rupture des ligaments (tendon d'Achille, ligaments croisés du genou etc...)

15 Par « douleur au niveau des cartilages ou des articulations », on entend, dans le cadre de la présente invention, aussi bien les douleurs induites par des cartilages lésés au niveau des articulations comme les genoux, la hanche qu'au niveau du dos (vertèbres lombaires,  
20 cervicales et disques intervertébraux) dont les effets de douleurs transmises par les nerfs sont perçus aussi à distance dans le cou, le bras ou la jambe.

La présente invention concerne également l'utilisation  
25 d'un polymère biocompatible tel que décrit ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique ou d'un dispositif médical destinés à prévenir, à soulager et/ou à  
traiter des douleurs au niveau des muscles et, d'une manière générale, après un choc et/ou des douleurs diffuses telles  
30 que des douleurs diffuses au niveau du ventre, de la tête comme des céphalées.

Ainsi après un coup reçu dans la pratique d'un sport comme le rugby ou le football (aux jambes par exemple), l'application locale du polymère biocompatible a permis de

supprimer ou réduire la douleur très rapidement et au sportif de reprendre son activité.

La présente invention vise donc à offrir une nouvelle  
5 méthode de prévention, de soulagement et/ou de traitement  
des douleurs listées ci-dessus et/ou de protection des  
tissus contre celles-ci. Ces méthodes consistent à  
administrer une quantité pharmaceutiquement efficace d'une  
composition pharmaceutique contenant un polymère  
10 biocompatible telle que précédemment décrite ou à utiliser,  
de façon adaptée, un dispositif médical à base d'un polymère  
biocompatible tel que précédemment décrit.

Le polymère biocompatible est associé dans les  
15 médicaments (i.e. composition pharmaceutique ou dispositif  
médical) selon l'invention avec tout véhicule  
pharmaceutiquement acceptable connu de l'homme du métier  
adapté au mode d'administration utilisé. Ainsi, les  
médicaments selon l'invention peuvent être administrés par  
20 voie systémique, locale, orale ou en implant sous forme  
d'une pommade, d'une crème, d'un bain de bouche, d'un  
aérosol, d'une injection, etc... Les exemples qui suivent  
décrivent plus précisément des modes d'administration  
préférés des compositions utilisées dans le cadre de la  
25 présente invention.

La présente invention concerne également l'utilisation  
d'un polymère biocompatible tel que défini précédemment pour  
la préparation d'une composition de confort et notamment  
30 cosmétique pour la prévention et le soulagement des gênes et  
désagréments cutanés tels que picotements, irritations,  
démangeaisons et tiraillements cutanés ainsi que pour la  
protection des tissus comme la peau, la cornée et les  
muqueuses.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples qui suivent et qui concernent la préparation et la formulation des polymères biocompatibles utilisés dans le cadre de la présente invention et qui décrivent également leur activité anti-douleur. Ces exemples sont donnés à titre illustratif et ne sauraient été interprétés comme limitant la présente invention.

10      Exemple I : Préparation, mesure de résistance aux glycanases et formulation des polymères biocompatibles.

1) Exemple de préparation.

Le médicament est obtenu par synthèse à partir d'un dextrane (Amersham Pharmacia T40 USP). Le procédé de  
15      synthèse comporte deux étapes de greffage chimique, une carboxyméthylation et une O-sulfonation.

a) Protocole de carboxyméthylation.

75 mL d'une solution de dextrane T40 (15 g, 92.5 mmol) dans de l'eau Milli-Q et 48 mL d'une solution contenant  
20      29,6g (740 mmol) de soude sont préparés simultanément. La température des deux solutions est abaissée à 4°C avant de verser doucement la solution de soude dans la solution de dextrane. Le mélange réactionnel est agité pendant vingt minutes à 4°C. Après addition progressive de 30,6 g (323.8  
25      mmol) d'acide chloroacétique, la température du mélange réactionnel est amenée à 50°C pendant cinquante minutes avant d'être neutralisé par de l'acide acétique (pH 7).

La solution obtenue après refroidissement est filtrée sur une membrane de 0,45µm (Millipore), le volume est porté  
30      à deux litres et du chlorure de sodium est additionné pour obtenir une concentration finale de 1M. Le sel de sodium du carboxyméthyl-dextrane est purifié par ultrafiltration à flux tangentiel sur une membrane de seuil de coupure de 10 000 Daltons (Pellicon®, Millipore). Deux lavages successifs sont

effectués à volume constant tout d'abord avec 2,5 l de chlorure de sodium 1M, puis avec 18 l d'eau milli-Q. Le carboxyméthyl-dextrane est concentré puis le système d'ultrafiltration est rincé avec 250 ml d'eau Milli-Q.

5 La solution finale est déshydratée par lyophilisation.

b) Protocole de sulfatation.

10 Le CMD, sous forme de sel de sodium, étant insoluble en milieu organique, il est nécessaire dans un premier temps, d'acidifier le polymère par percolation sur une résine échangeuse d'ions (Amberlite IR 120) pour générer un CMDH<sup>+</sup>. Cette forme en solution est ensuite lyophilisée. Le produit se présente alors sous forme de fibres cotonneuses de couleur blanche.

15 Le CMDH<sup>+</sup> (6 g, 32 mmol) est mis en solution dans un mélange de FA (45 mL), de DMF (180 mL) et de 2-méthyl-2-butène (45 mL) à 30°C. Le complexe de trioxyde de soufre, SO<sub>3</sub> / DMF (24.3 g, 160 mmol) est additionné à cette solution. On laisse réagir deux heures à 30°C sous agitation. Le mélange réactionnel est neutralisé par de 20 l'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO<sub>3</sub>, 5 %) jusqu'à pH = 7.

Après filtration sur une membrane de 0,45µm (Millipore), le volume est porté à deux litres et du chlorure de sodium est additionné pour obtenir une 25 concentration finale de 1M. Le sel de sodium du carboxyméthyl-dextrane sulfate est purifié par ultrafiltration à flux tangentiel sur une membrane de seuil de coupure de 10 000 Daltons (Pellicon®, Millipore). Deux lavages successifs sont effectués à volume constant tout 30 d'abord avec 5 l de chlorure de sodium 1M puis avec 18 l d'eau milli-Q. Le carboxyméthyl-dextrane sulfate est concentré, puis le système d'ultrafiltration est rincé avec 250 ml d'eau Milli-Q.

La solution finale est déshydratée par lyophilisation.

Le degré de substitution (ds) des groupes carboxyméthyle (dsCM) se définit comme étant le degré de substitution par unité de glucose des groupes carboxyméthyle et le dsS se définit comme le degré de substitution par  
5 unité de glucose des groupes sulfates. Le produit OTD 70 obtenu répond aux critères analytiques suivants :

dsCM : 0,25 à 0,75

dsS : 0,80 à 1,30

Dans les exemples ci-dessous, les polymères  
10 biocompatibles ont été préparés en solution de sérum physiologique.

2) Mesure de résistance à la digestion par les glycanases.

Est présentée ci-après une étude comparative des  
15 effets des glycanases sur les RGTAs et sur les substrats naturels que sont les glycosaminoglycanes de mammifères. Les glycanases utilisées provenant de chez Sigma (US) sont les chondroïtinases ABC, l'héparitinase 1 et l'héparinase. La Hyaluronidase est de chez Seikagaku (Japon). Toutes ces  
20 enzymes sont d'origine bactérienne.

Les deux premières sont mises en solution par 2 unités  
dans 100 µl de tampon acétate 100 mM à pH 7,4, alors que les héparitinases et héparinases sont à 50 milliunités par ml de tampon 10 mM Sodium Acétate pH 7,0, avec 0,5 mM de calcium  
25 acétate et 100 µg/ml de BSA.

Les GAG substrats de référence ont été de la  
chondroïtine sulfate A (CSA) d'origine bovine, la  
chondroïtine B (CSB) d'origine porcine, la chondroïtine sulfate C (CSC) de cartilage de requin et de l'héparine (HS)  
30 d'origine bovine. Ces GAG ont été mis en solution à 200 mg/ml dans le tampon acétate à 100 mM à pH 7,4. Les RGTA ont été mis en solution à 400 mg/ml.

Les conditions d'incubation ont été de 6 heures à 37°C et la formation de fragments après digestion par ces

- enzymes, a été réalisée après un marquage des GAG du milieu réactionnel par de l'acide anthracique (Fluka) ; une séparation par HPLC est réalisée à l'aide d'une colonne d'exclusion TSK 3000 PWXKL N°3 PWX04B333\_ dans une phase mobile de tampon acétate en 1M NaCl sous un débit de 1ml/min et un temps d'élution de 120 min. La détection est réalisée à l'aide d'un détecteur Infra rouge réglé à une longueur d'ion d'excitation à 310 nm et d'émission à 410 nm, l'analyse est réalisée au travers d'un logiciel Eurochrom.
- Les mesures des activités de dégradation des différentes enzymes sont calculées par intégration des pics séparés par chromatographie en fonction du temps de la réaction. La surface du pic du GAG ou RGTA au temps zéro étant le référentiel de 0% de dégradation.
- Le tableau 1 ci-dessous représente le % de dégradation après 6 heures à 37°C.

Tableau 1

	Glycanases			
	ChA BC	Hyaluronidase	h pa rinase	h pa ritinase
CSA	100		7,2	26,2
CSB	100		12	27
CSC	100		20	25
Heparine	100		100	100
Acide Hyaluronique		100	100	100
RGTAOTD120	20	25	23	23
RGTAOTD70	20	22	27	15
RGTA-E87	10	10	15	15
RGTA-G-36	5	5	5	5
RGTA-E 82	5	5	5	5
RGTA-21	5	5	5	5
RGTA-E 61	5	5	5	5
RGTA-E57	nd	dn	5	nd
RGTA-MP4	nd	nd	5	nd
RGTA-FU	nd	nd	5	nd
RGTA-LG	nd	nd	5	nd
RGTA-XA	nd	nd	5s	nd

### 3) Formulations.

Les préparations utilisées par administration locale sont à des concentrations de 100 microgrammes de polymères biocompatibles par millilitre de solution ou pommade (volume final) sauf indication contraire. Les modes d'application locale ont été par dépôt direct de gouttes sur la lésion douloureuse, instillation, absorption par voie buccale, contact par rinçage de bouche, ingestion ; par aérosol, inhalation, par imprégnation d'une gaze ou d'un pansement et application de la gaze ou du pansement imprégné sur la zone douloureuse, par injection sous-cutanée au voisinage de la zone douloureuse.

En formulation de pommade, les compositions suivantes ont été réalisées à l'aide de gel de carboxyméthylcellulose de sodium (Aqualon) à 4,5% complément à 100% ou encore en gel neutre d'hydroxypropylcellulose (Kucel d'aqualon type 99MF EP) à 3% complément à 100% ou encore de la pommade d'hydricérine à 33% (H/L (phase Hydrophile dispersée dans une phase Lipophile, comme l'excipient de chez Roc ® contenant de la vaseline, de l'huile de paraffine, des glycérides, des éthers de polyoxylène et de la cérisine) complément à 100%.

Pour les solutions injectables par voie systémique, le RGTA était en solution de sérum physiologique à 1,5mg/kg, sauf autrement spécifié.

Le tableau 2 ci-après précise les types de polymères biocompatibles (poids moléculaires, types et degrés de substitution) utilisés dans les différents exemples.



Tableau 2

Exemple <sup>a</sup>	Polymères biocompatibles	Structure de départ	Structure				
			Poids mol. <sup>b</sup>	Z	Substitution Degré X =CM   Y=SO3   Z x                      y                      z		
1,3	RGTAOTD2 01	dextran	2	-	0,4-0,5	0,7-1	-
	RGTAOTD2 02	dextran	10	-	0,4-0,5	0,7-1	
Tous les exemples	RGT A OTD70	dextran	40	-	0,4-0,5	0,7-1	-
3	RGTAE-87	dextran	70	-	0,39	1,10	-
3	RGTAC -17	dextran	200	-	0,48	1,15	-
3	RGTAC-6	dextran	500	-	0,43	1,30	-
3	RGTAC -21	dextran	2000	-	0,52	0,93	-
1, 3, 5, 6, 7, 8	RGTAE-97	dextran	40 à 2000	-	0,38	1,17	-
1, 3, 5, 8, 10	RGTAG-36	dextran	10	Phenylalanine methyl ester	0,59	0,83	0,22
3, 5, 6, 12	RGTAC-27	dextran	40	Phenylalanine methyl ester	0,76	0,81	0,18
3, 13	RGTAC 29	dextran	200	Phenylalanine methyl ester	0,57	0,87	0,18
3, 13	RGTAC -31	dextran	500	Phenylalanine methyl ester	0,46	0,88	0,27
3, 6	RGTAC -32	dextran	2000	Phenylalanine methyl ester	0,47	0,88	0,22
tous les exemples	RGTAE -82	dextran	40	acetate	0,4	1,00	0,18
1, 3, 5, 6, 10	RGTA-21	dextran	40	benzylamine	0,82	0,95	0,47
3, 11, 12, 13	RGTAE -61	cellulose	-90	-	0,39	1,13	-
3	RGTAE -57	β-glucan	nd	-	1,04	0,89	-

1, 3		Carboxy Methylcellulose			
1, 3, 5, 6		Glucuronane	200	acetate	1 -0,85 0,70
3		glucoglucurona ne	550		0,5 0,9
3, 5, 6	RGTA MP4	Copolymer Acide Malique	6300	S-Butyl	0,65 0,25 0,10
3,	RGTA FU	Fucane	nd		0,7 1,8
3, 5, 6,	RGTA LG	alginate	nd		1 0,7
3, 5, 6	RGTA XA	Xanthane	nd		0,7 1,1
3, 5, 6	control	Polypensosulfa te	4à 6000		

a : exemple pour indiquer le numéro du ou des exemples dans lequel (lesquels) ledit polymère biocompatible est utilisé.

5 b : poids mol. Pour indiquer le poids moléculaire du squelette initial servant à la synthèse du polymère biocompatible exprimé en kDa.

nd pour non déterminé.

# 10 Exemple II : Effets anti-douleurs des polymères biocompatibles.

## 1) Exemple 1 : Brûlures superficielles de la peau après exposition au soleil.

Des brûlures du premier degré induites par une  
 15 ~~exposition prolongée aux radiations~~ du soleil ont été  
 traitées par des compositions contenant au moins un polymère  
 biocompatible. Les brûlures se situaient au niveau du  
 visage, du dos, du ventre, des bras, des jambes et/ou des  
 20 pieds. Pour les personnes exposées d'une manière bilatérale,  
 un seul des deux côtés ou membres exposés a été traité en  
 gardant comme témoin l'autre côté ou membre. Les personnes  
 dans le cadre de cette étude sont des adultes ou des enfants

des deux sexes et d'âges allant de 5 ans à 60 ans. L'exposition au soleil se manifestait par une rougeur et hypersensibilité à la douleur avec, dans certains cas, un début de formation de cloques. Toutes les personnes avaient  
5 des atteintes après des expositions de durées variables, parfois d'une heure seulement, parfois de plusieurs heures par exemple au soleil des Bahamas entre 11H et 17H dans la première période d'Avril. Il s'agissait pour tous d'une première exposition après la période hivernale. Le soir vers  
10 21H, quinze personnes souffrant de douleurs moyennes ou fortes mais permanentes ont été traitées par application locale d'une solution de polymères biocompatibles à 100 microgrammes par ml dans du sérum physiologique dans un excipient de méthylcellulose afin de donner une légère  
15 consistance pâteuse à la solution et faciliter son application et son adhésion sur la peau. Les volumes utilisés étaient juste suffisants pour recouvrir la surface de la zone à traiter et l'application consistait à un très léger passage du creux de la main afin d'étaler la solution  
20 pâteuse de polymères biocompatibles.

Dans tous les cas, ces personnes ont constaté un soulagement très net dans un délai de 10 à 30 minutes, voire une disparition de la sensation de douleur du côté traité au  
25 polymère biocompatible (dos, ventre, visage ou membre) alors que le côté controlatéral était toujours douloureux et restait très sensible au toucher. La douleur n'était pas réapparue le lendemain matin sur les régions traitées alors qu'elle était toujours persistante dans les zones brûlées  
30 non traitées. Selon l'importance de la brûlure et selon les cas après une vingtaine d'heures, la douleur était réapparue et le traitement était alors répété. Dans ces exemples, la douleur avait disparu après 48H dans tous les cas car il s'agissait de brûlures encore superficielles.

Des observations analogues ont été enregistrées avec application de polymère biocompatible seulement en sérum physiologique, aux mêmes concentrations que décrites ci-dessus.

Dans d'autres exemples similaires, le polymère biocompatible avait également un effet de soulagement de la douleur même si son application était réalisée sur une peau préalablement traitée avec des produits contenant des graisses comme de la vaseline ou de la Biaffine (Medix). La seule contrainte était alors de veiller à bien étaler la solution aqueuse de polymère biocompatible de manière à ce qu'elle ne coule pas à côté de la zone à traiter lors de l'application sur la peau. Ces mêmes effets ont été observés même si le polymère biocompatible a été appliqué plus tardivement après la brûlure.

Les effets du polymère biocompatible sont indépendants de ceux de l'aspirine ou du paracétamol ou d'autres agents anti-inflammatoires ou antalgiques souvent associés au soulagement de la douleur comme c'est le cas après une brûlure par le soleil. Ainsi, les effets différentiels antalgiques du polymère biocompatible se démarquent et s'ajoutent à ceux de ces agents et lorsqu'un seul côté brûlé est traité avec un polymère biocompatible chez une personne qui a absorbé (par voie orale) de l'aspirine ou du paracétamol (jusqu'à 1 gramme toutes les 6 heures), le côté brûlé traité avec un polymère biocompatible est plus soulagé que le controlatéral. La même expérience a été reproduite sur une dizaine d'autres personnes et chaque fois avec le même résultat.

Des effets de soulagement ont été observés après applications du polymère biocompatible par vaporisation sur

des peaux traitées au laser dans un protocole de « resurfacing ». Le polymère était alors en solution dans du sérum physiologique à la concentration de 100 microgrammes par ml.

5

2) Exemple 2 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur les brûlures cutanées profondes.

Plusieurs cas de brûlures profondes ont bénéficié d'un traitement avec un polymère biocompatible et chaque fois un  
10 soulagement important voire une disparition de la sensation de la douleur ont été observés dans les dizaines de minutes suivant l'application et pour une durée de plusieurs heures.

Ainsi, un homme de 55 ans a, vers 21 heures, été brûlé à la main droite par un produit dérivé de produits lourds de  
15 pétrole et largement utilisé pour initier et activer les feux de barbecue. La brûlure a été diagnostiquée par deux médecins successivement le soir même et le lendemain matin comme étant du deuxième degré profond sur une surface représentant principalement environ la moitié de celle de la  
20 face externe de la main avec le pouce, l'index et le majeur et quelques zones de la paume allant jusqu'au poignet.

La douleur était extrêmement vive et le blessé devait, selon l'avis d'un chirurgien spécialiste des brûlures et qui était témoin de l'accident, être conduit à l'hôpital et  
25 traité par des analgésiques forts (Diantalvic ou morphine), suggérant l'éventualité d'une greffe de peau pour permettre de récupérer une pleine intégrité tissulaire. Environ deux heures après l'accident, une solution de polymère biocompatible à 100 Microg/ml dans du sérum physiologique  
30 imbibée sur des gazes stériles a été déposée sur les parties brûlées. Ces gazes ont ensuite été recouvertes par du tulle gras lui-même imprégné de vaseline.

Dans le quart d'heure qui a suivi l'application du polymère biocompatible, la douleur était devenue tout à fait

tolérable et le suffisamment atténuée pour que le brûlé puisse s'endormir sans problème et se réveiller avec la sensation d'une disparition presque totale du sentiment de douleur. Le lendemain, le changement de pansement sur le même principe que la veille a encore augmenté la sensation de bien-être.

L'effet de soulagement et même de suppression totale de la douleur a persisté tout au long du traitement consistant uniquement à appliquer pendant une dizaine de jours sur les lésions une gaze imbibée de la solution de polymère biocompatible.

### 3) Exemple 3 : Effet antidouleur du polymère biocompatible chez le rat sur des brûlures profondes du deuxième degré.

Le modèle retenu consiste en des brûlures pratiquées sur la face dorsale de rats sans poils (rats hairless). Le modèle a été standardisé par des études préliminaires qui ont établi la reproductibilité du modèle d'étude. A l'origine, ce modèle a visé à évaluer l'effet du traitement par un polymère biocompatible sur la cicatrisation des brûlures et plus précisément au niveau de la ré-épidermisation, de l'angiogenèse et du remodelage du derme. Dans l'étude présentée ci-dessous, seuls sont rapportés les effets des polymères biocompatibles comme agents antidouleur observés au travers des critères notés de 1 à 5 mentionnés ci-dessus.

#### a) Présentation du modèle.

Le modèle consiste en une brûlure obtenue par application pendant 4 secondes d'un cylindre de laiton de 2 cm de diamètre porté à 100°C dans un bain-marie bouillonnant. La nécrose de coagulation provoquée par l'application sur la peau du rat hairless, de ce cylindre n'est pas totalement homogène d'un point à un autre de la

brûlure. Lors de l'examen histologique à trois jours, trois zones peuvent être distinguées en allant de la périphérie vers le centre de la brûlure, zones au niveau desquelles l'épaisseur progressive de la nécrose de coagulation est responsable de brûlures de profondeurs croissantes. Ces trois zones correspondent à des degrés différents de brûlure.

Ainsi, la zone périphérique de la brûlure où la nécrose de coagulation affecte seulement la couche cornée de l'épiderme correspond à une brûlure du premier degré. La zone intermédiaire de la brûlure où la nécrose de coagulation s'étend de l'épiderme jusqu'à la couche granuleuse ou à la partie superficielle du corps muqueux de Malpighi. Cette nécrose de coagulation affecte également l'épithélium des infundibulums pilaires sur une épaisseur équivalente. Il s'agit d'une brûlure superficielle du deuxième degré. Enfin la zone centrale de la brûlure où l'épiderme est nécrosé sur toute sa hauteur, représente de 50 à 60 % de la surface totale brûlée, et correspond à une brûlure du deuxième degré profond.

Ainsi suivant les zones, la nécrose respecte ou non la basale épidermique et touche ou non la partie attenante du derme papillaire. Il s'agit d'une brûlure profonde du deuxième degré ou d'une brûlure superficielle intermédiaire. Des lésions de nécrose identiques à celles de l'épiderme s'observent au niveau de l'épithélium des infundibulums pilaires et s'étendent plus ou moins complètement jusqu'au contenu des glandes sébacées.

#### b) Protocole expérimental.

Quatorze rats mâles hairless, pesant entre 280 et 300 grammes, ont été répartis par tirage au sort en deux groupes de 7 rats. Après anesthésie des rats selon les protocoles réglementaires de l'expérimentation animale, les brûlures sont réalisées selon le protocole décrit ci-dessus.

Cinq minutes après la réalisation des brûlures, les animaux des groupes traité (G+) et témoin (G-) reçoivent une application topique de 1 millilitre de sérum physiologique contenant ou non 100 microgrammes par millilitre de polymère biocompatible, imbibé sur une compresse stérile. Quelques minutes après, chaque animal reçoit une injection intramusculaire (IM) de sérum physiologique contenant ou non du polymère biocompatible (1,5 milligramme Kilo) sous un volume de 300 microlitres. Les animaux des groupes G+ reçoivent ensuite une injection hebdomadaire par IM de la même dose de polymère biocompatible et ceux des groupes G- une injection de sérum physiologique. Les pansements occlusifs sont constitués d'une couche de tulle gras, surmonté d'un film de Jelonet, Opsite (10 X 14 cm, Smith and Nephew). L'ensemble est recouvert par un sparadrap entourant tout l'abdomen de l'animal.

Les pansements sont changés tous les 2 jours la première semaine puis de façon hebdomadaire le premier mois. Les animaux gardés en cage individuelle n'ont plus de pansement un mois après l'opération.

c) Mesure de la souffrance des animaux.

A J1, J3, J5 et J7, lors des changements de pansement, on note une différence dans le comportement des animaux traités par un polymère biocompatible (+) avec les animaux non traités (-). Les animaux traités sont beaucoup plus calmes et sont manipulés sans se débattre par l'expérimentateur et n'émettent pas de cris. Pour éviter des interférences, les changements de pansements sont réalisés dans une pièce séparée de l'endroit où les animaux sont gardés et les cages individuelles sont retirées au hasard (rat traité ou non traité par un polymère biocompatible étant changés de pansement sans ordre pré-établi). L'expérimentateur, qui n'est pas informé du traitement par



un polymère biocompatible des animaux, protocole en double aveugle, note de 1 à 5 les paramètres suivants:

- Paramètre (a) : Facilité avec laquelle se laisse prendre le rat (1 étant le plus facile) ;

5        - Paramètre (b) : Facilité avec laquelle il se laisse enlever le pansement ;

- Paramètre (c) : Réaction à la palpation (toucher) de la zone brûlée ;

10        Le toucher est réalisé par application du tube en laiton utilisé précédemment pour la brûlure, mais à température ambiante, appliqué sans pression sur le centre de la plaie, maintenu en position droite avec la main, pendant 5 secondes.

15        - Paramètre (d) : Réaction à la palpation en zone périphérique à la plaie ;

20        Après l'expérience du toucher, la réaction de l'animal à des mouvements de peau est mesurée. Ceci est réalisé en tirant la peau saine prise entre le pouce et l'index de chaque main de l'expérimentateur placée de chaque côté à environ 3 cm du centre initial de la brûlure et par 4 mouvements lents de va et vient d'une amplitude de 2 cm selon un axe perpendiculaire à la colonne vertébrale, l'animal étant maintenu par un deuxième expérimentateur au niveau de la base du cou et des pattes arrières.

25        - Paramètre (e) : Facilité avec laquelle le rat se laisse traiter pour la détersion de la plaie et le remplacement du pansement ;

- Paramètre (f) : Si les animaux émettaient des signes sonores de souffrance à chacune de ces étapes.

30

Le tableau 3 ci-après résume les résultats expérimentaux obtenus.

Tableau 3

Jours	J1		J3		J5		J7	
Traitement par du RGTA	-	+	-	+	-	+	-	+
Paramètre a	5	2	5	1	2	1	2	1
Paramètre b	5	3	3	2	3	1	3	1
Paramètre c	5	3	5	2	5	1	3	1
Paramètre d	5	3	5	2	5	1	4	1
Paramètre e	5	2	4	2	4	1	4	1
Paramètre f	5	2	5	1	3	1	3	1

Notation de 1 à 5 par ordre croissant d'appréciation des critères

Il est à noter que ces effets anti-douleurs du polymère biocompatible sont observés bien avant même les effets sur la cicatrisation qui n'apparaissent dans ce modèle que 8 à 10 jours après la brûlure, temps nécessaire pour éliminer les tissus nécrotiques.

#### 4) Exemple 4: Effet antidouleur chez l'homme normal atteint d'ulcères cutanés sévères de toutes origines.

Dix cas d'ulcères cutanés chez l'homme ont été traités. Il s'agit de cas compassionnels, présentant tous une artérite de stade IV, pour laquelle aucun traitement n'avait eu d'effet et pour lesquels l'amputation du membre était inévitable et prévue comme seule alternative à un pronostic morbide.

Deux protocoles ont été utilisés :

a) le premier a consisté à déposer sur la plaie après détersion, une gaze stérile (10 X 10) préalablement imbibée par 5 ml de polymère biocompatible à 100 microgrammes par ml dans du sérum physiologique injectable chez l'homme et la laisser sur la plaie pendant 10 minutes. La gaze est enlevée

et le pansement est fait de façon traditionnelle. Les 8 premiers cas ci-dessous ont été traités selon ce protocole.

Le premier cas est un homme de 75 ans ulcéré à la maléole interne, sur une très grande surface, rétif à tout  
5 traitement depuis deux ans, et sous morphine (Skenan, 2 fois 90 mg/jour). Dès le premier jour de traitement, le malade a senti un soulagement de la douleur qui a complètement disparue après 14 jours. Bien évidemment le malade a arrêté de prendre son médicament antalgique. Il est à noter que  
10 l'effet antidouleur du polymère biocompatible est apparu bien avant l'effet sur la cicatrisation, qui s'est étalé sur une période de plus de deux mois.

Le deuxième cas est un homme de 69 ans, diabétique et dont la face dorsale du pied est ulcérée si profondément que  
15 les tendons sont à nu. L'ulcère est rétif à tout traitement depuis plus de 6 mois et ce malade est sous antalgique morphinique. Le traitement par le polymère biocompatible a permis un soulagement tel de la douleur qu'après 14 jours, le malade a arrêté de prendre ses antalgiques.

20 Le troisième cas est une femme de 50 ans, déjà amputée et dont le moignon est ulcéré. L'ulcération évolue et le démembrement complet du moignon jusqu'à la hanche est programmé. Cette femme est sous morphine et benzodiazépines. L'application du polymère biocompatible a permis un  
25 soulagement de la douleur tel qu'après deux semaines le malade a arrêté de prendre et la morphine et les benzodiazépines.

Les mêmes effets antidouleur du polymère biocompatible ont été observés dans les cinq autres cas traités.

30 b) Le deuxième protocole d'administration du biopolymère a été oral et a consisté à donner à boire tous les matins à jeun une solution de 70 ml du polymère dans de l'eau et à des concentrations qui, selon les patients, allaient de 0,01 à 10 mg/kg (poids du patient). Tous les

patients traités ont été soulagés de leur douleur et ceci très nettement après 15 jours de traitement. L'effet antidouleur étant apparu plus rapidement aux fortes doses, mais obtenu à terme avec les doses les plus faibles.

5

5) Exemple 5 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur la douleur induite par les boutons de fièvre.

Les herpès labiaux et génitaux sont une infection courante qui se traduit par la formation de boutons au niveau des lèvres (également appelés boutons de fièvre) et muqueuses. Ils évoluent en gonflant, devenant rapidement rouge et régressent en provoquant des fissures superficielles. Ces différentes étapes correspondent à des phases de développement du virus et se traduisent par une douleur croissante avant l'éclatement puis après la formation de la fissure jusqu'à la régression.

L'application locale de polymère biocompatible par simple étalement avec le doigt sur le bouton soulage la douleur et que ce soulagement est aussi perçu lors de la phase d'éclatement et de fissuration.

L'effet du polymère biocompatible sur la cicatrisation de cette fissure était prévisible par les effets déjà décrits du polymère biocompatible sur la cicatrisation des lésions cutanées, mais il n'était pas prévisible que l'effet du polymère biocompatible soit perçu sur la douleur dès la formation du bouton, pendant sa croissance et au moment de son éclosion.

30 6) Exemple 6 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur la douleur induite par les gerçures sur les doigts.

La formation de gerçure est fréquente et touche toutes les populations des deux sexes et de tout âge. Ces gerçures

provoquent une douleur sourde augmentée dès que les doigts sont exposés à la sécheresse, à l'humidité et/ou au froid.

Il a été observé essentiellement sur des populations de femmes d'âge compris entre 40 et 80 ans qui souffrent de gerçures plusieurs mois de l'année qu'une seule application locale d'une solution de polymère biocompatible induit un soulagement de la douleur. Ces personnes ont toutes utilisé sans succès des traitements commerciaux à base de graisse protectrice ou de crème type Neutrogena.

Le soulagement est perceptible dès la première demi-heure et en général dure car il est accompagné par une fermeture rapide des micro-lésions cutanées provoquant la gerçure dans les 24 à 48H suivant sans qu'il soit besoin d'effectuer une autre application de polymère biocompatible.

Plusieurs dizaines de personnes ont ainsi pu être traitées avec chaque fois le même succès. Le polymère biocompatible a dans tous les cas traité la douleur et la gêne occasionnées par la gerçure dans un premier temps et les microfissures cutanées dans un deuxième temps.

Souvent un effet synergique du polymère biocompatible avec des crèmes antibiotiques (auréomycine ou néomycine à 2%) a souvent été observé.

#### 7) Exemple 7 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur la douleur induite par une hyperkératinisation de la peau ou par le psoriasis.

Un effet d'apaisement de l'irritation cutanée provoquée par des dermites de diverses origines a été observé dans différents cas suite à un traitement par des polymères biocompatibles.

Un dentiste dont les mains étaient devenues hyperkératinisées à la suite d'une dermite rétive à tout traitement souffrait au point de plus pouvoir exercer son métier a été soulagé par l'application de polymère

biocompatible en solution ou en pommade (par exemple en gel chargé de carboxymethylcellulose méthyl cellulose) alors que seuls des corticoïdes en pommade avaient permis de le soulager mais pas avec la même efficacité et surtout le traitement n'avait pas pu être prolongé. Un traitement quotidien de 15 jours par le polymère biocompatible suivi d'une application hebdomadaire a suffi à régler durablement ce problème.

Il en est de même du soulagement apporté par un badigeonnage de crevasses qui se forment sous les pieds dans les zones fortement kératinisées. Ces crevasses peuvent être très douloureuses. L'application de polymère biocompatible apporte un soulagement de la douleur et cet effet a été observé sur plusieurs personnes.

#### 8) Exemple 8 : Effet de soulagement et antidouleur du polymère biocompatible sur les irritations des muqueuses.

L'application locale du polymère biocompatible sur des muqueuses et/ou peau irritées soulage la douleur et le sentiment de brûlure causés par ces irritations. Cette observation a été faite sur un grand nombre de cas, que l'irritation soit d'origine mécanique (frottement des mouchoirs sur le nez, de la langue sur les lèvres etc...) et/ou soit due à un défaut de sécrétion de lubrifiant par les glandes appropriées (lacrymales, salivaires, vaginales etc...) ou causée par d'autres facteurs comme un excès de sécrétion dans le cas des rhinites.

#### 9) Exemple 9: Effets antidouleur du polymère biocompatible sur les lésions cutanées induites par radiothérapie.

Le traitement des cancers par radiothérapie provoque des brûlures et des micro-lésions cutanées douloureuses dans la zone irradiée. Plusieurs patients ont été traités

parfois avant irradiation mais toujours après par du polymère biocompatible déposé en gouttes, en vaporisation (spray) ou en gel sur la zone irradiée. Dans tous les cas, la douleur a été soulagée dans l'heure qui a suivi l'irradiation. L'application de polymère biocompatible en pommade avant l'irradiation a également été efficace pour soulager la douleur d'une manière préventive.

10) Exemple 10 : Effets antidouleur du polymère biocompatible sur les souffrances du tympan.

Sur un cas adulte (homme de 56 ans) souffrant d'une otite bilatérale et douloureuse des deux côtés, du polymère biocompatible a été instillé en gouttes sur un seul des tympans. L'effet antidouleur du polymère biocompatible n'a été ressenti que sur l'oreille traitée. La douleur dans l'oreille traitée étant revenue le lendemain, la deuxième instillation a été réalisée cette fois sur les deux tympans qui ont été tous les deux soulagés.

11) Exemple 11 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur les douleurs de la cornée.

Le modèle utilisé est celui de l'induction d'ulcères sur des cornées de lapins par application pendant quelques secondes d'un disque de 0,5mm de diamètre imbibé d'une solution de NaOH. Le jour de l'ulcération, les lapins anesthésiés sont traités par instillation de deux gouttes de polymère biocompatible en solution à 100 microgrammes par ml dans du sérum physiologique ou par instillation de deux gouttes de sérum physiologique seul (contrôle).

Le lendemain, l'effet analgésique de l'anesthésie étant disparu, les lapins montrent une sensibilité extrêmement différente selon qu'ils ont ou non reçu un traitement au polymère biocompatible. Les lapins traités se laissent ouvrir l'œil traité sans cris, n'ont pas de

photophobie visible. L'instillation de polymère biocompatible est reçue immédiatement comme un soulagement alors que l'instillation de sérum physiologique ne semble pas provoquer de soulagement chez la population témoin.

5 Ces effets observés chez le lapin ont depuis été confirmés chez l'homme. Ainsi, un effet de confort et de soulagement a-t-il été perçu chez les personnes portant des verres de contact et qui ressentaient une gêne et irritation manifestée par des picotements. L'instillation d'une goutte  
10 d'une solution de polymère biocompatible a immédiatement soulagé et permis de maintenir le port de ces lentilles alors que, sans polymère biocompatible, les lentilles devaient être enlevées. L'effet a été encore plus sensible chez des personnes traitées au laser dans le cadre d'une  
15 chirurgie correctrice. La gêne, parfois douloureuse pendant quelques jours et provoquée par cette chirurgie disparaît par simple instillation de une à deux gouttes de polymère biocompatible en solution à 100 microgrammes/ml, une à deux fois par jour.

20

12) Exemple 12 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur les brûlures des voies aériennes respiratoires.

25 Ce même soulagement a été observé après intoxications et brûlures pulmonaires dont les origines étaient l'inhalation de fumées provenant de feux ou de gaz toxiques. Dans ce cas, le polymère biocompatible a été inhalé après avoir été mis en aérosol.

30 Ainsi, lors d'un incendie provoqué par la combustion de bois, la forte fumée dégagée a provoqué une suffocation respiratoire et des brûlures pulmonaires douloureuses. L'inhalation de polymère biocompatible vaporisé en aérosol a provoqué un soulagement rapide de la douleur. Le polymère biocompatible était en solution aqueuse dans du sérum



physiologique à 100 microgrammes/ml et l'aérosol réalisé à l'aide un tube en verre capillaire plongeant dans la solution et un système de pression gazeuse poussant le polymère biocompatible au travers ce capillaire. Ce même  
5 effet de soulagement de la douleur a été observé après inhalation accidentelle de vapeur de formol.

13) Exemple 13 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur les souffrances des voies aériennes respiratoires liées à l'asthme et aux rhinites.  
10

Plusieurs personnes présentant des phénomènes d'allergies respiratoires de différentes origines (rhume des foins, allergie aux poils de chat ou de rat) ont été traitées par des aérosols obtenus en pulvérisant du polymère  
15 biocompatible, objet de la présente invention, directement dans les narines à l'aide d'un flacon pourvu d'un nébuliseur. Ce traitement administré en pleine crise provoque un soulagement rapide de la gêne.

Cette observation a été reproduite plusieurs fois sur  
20 les mêmes personnes et a apporté chaque fois un soulagement. Il a été observé que la fréquence des crises diminuait en fonction du nombre de traitements. De même, le traitement avec un polymère biocompatible selon l'invention diminue le sentiment de suffoquer et les quintes de toux provoquées par  
25 des expositions au tabac ou d'autres agents irritants.

Dans tous ces cas, les concentrations utilisées étaient de 100 microgrammes par ml, le polymère étant, au départ, avant la formation d'aérosol, dans une solution saline aqueuse stérile.

30

14) Exemple 14 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur les gênes et douleurs liées aux obstructions des bronches.

Les gênes et douleurs consécutives à l'obstruction des voies respiratoires résultants d'infections ou d'irritations des bronches dans des formes aiguës ou chroniques ont été soulagées par inhalation de polymères mis en aérosols mais également par absorption par voie orale de solution à 1mg/kg quotidienne.

15) Exemple 15 : Effets calmant de la toux du polymère biocompatible.

La fumée de cigarettes est une source fréquente d'irritation de la gorge, du nez et des bronches et peut entraîner une toux régulière ou des quintes de toux. Celles-ci peuvent devenir franchement douloureuses. L'absorption par voie orale avec gargarisme ou encore par nébulisation ou respiration en aérosol du polymère biocompatible a un effet de soulagement voir d'arrêt de la gêne provoquée par ces fumées rapides.

16) Exemple 16 : Effets antidouleur du polymère biocompatible sur les ulcérations d'estomac.

Les effets antidouleur sur les ulcérations de l'estomac ont été observés dans deux cas.

L'un était un homme de 45 ans africain et souffrant d'un ulcère à l'estomac diagnostiqué par endoscopie mais non traité (par antibiothérapie contre Helico Bacter) et suffisamment sévère pour que la douleur lui impose un régime sans alcool et sans aucun excitant gastrique (piments, café, etc.). Malgré ce régime, cet homme souffrait d'une sensation permanente de brûlure, particulièrement exacerbée aux heures des repas. L'ingurgitation par voie orale de 20 ml de polymère biocompatible en solution dans du sérum physiologique à 100 microgrammes par ml tous les trois jours a supprimé toutes douleurs et ce, dès le premier jour du

traitement qui a duré trois semaines sans rechutes après 6 mois.

L'autre cas est un homme de 57 ans dont les sensations de brûlure à l'estomac sont régulièrement calmées dans les 5 minutes suivant l'absorption d'une gorgée de 20 ml de polymère biocompatible.

17) Exemple 17 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur les douleurs diffuses au ventre.

10 Un homme de 55 ans de 70 kg présentant des douleurs diffuse au ventre avec une fréquence et intensité croissante puis disparaissant pour réapparaître quelques jours plus tard a été calmé efficacement à plusieurs reprises par une prise orale de 70ml de polymère biocompatible objet de la 15 présente invention. Dans la demi-heure suivant la prise, la douleur avait disparu. Cet homme souffrait de colique néphrétique et l'effet antidouleur obtenu par cette prise orale n'était efficace que dans les premières phases de la colique. Lors de douleurs plus intenses, seule la morphine a 20 pu être efficace. C'est cette observation qui a permis de prendre conscience d'une action antidouleur systémique du biopolymère par administration orale. Une femme de 55 ans, atteinte d'un cancer du pancréas inopérable a survécu sans devoir augmenter un taux basal de prise de morphine de 50 mg 25 par jour jusqu'à un stade très tardif sans que la douleur ne devienne insupportable avec une prise orale et quotidienne de 100 microgrammes/kg du polymère en solution dans l'eau.

18) Exemple 18 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur les maux de tête.

30 L'effet du biopolymère sur les céphalées a été observé dans une dizaine de cas après une prise orale du produit selon les mêmes conditions que dans l'exemple 15. Là encore, la céphalée a pu être réduite fortement et parfois

totallement. Dans deux des cas traités, les personnes, coutumières de fortes migraines et qui, en général, n'obtenaient pas de soulagement avec les produits antalgiques habituels (aspirine, paracétamol) n'ont plus eu  
5 mal.

19) Exemple 19 : Effets antidouleur du polymère biocompatible sur les aphtes, sur les maux de gorges et sur les parodontites.

10 L'application de polymère biocompatible soit directement sur des aphtes buccaux à l'aide d'un coton-tige imbibé de polymère biocompatible ou par simple bain de bouche provoque un soulagement radical de la douleur.

15 Il en est de même pour les douleurs au niveau des gencives provoquées par le déchaussement des dents. Dans ce cas, nous avons observé une meilleure efficacité après un brossage des dents et des zones sensibles imprégnée avec une brosse trempée dans une solution de polymère biocompatible.

20 L'effet antidouleur a été observé dans une série d'expérimentations dans un modèle de parodontites induites chez le hamster. Le modèle expérimental est tel que celui publié dans Escartin et al., « A new approach to treat tissue destruction in periodontitis with chemically modified dextran polymers », *FASEB J.*, 2003, vol. 17, 636-643. Dans  
25 cette série d'expériences, les animaux traités par injection par voie intramusculaire de polymère biocompatible à 0,4 mg/kg ou à 1,5 mg/kg souffraient apparemment moins que ceux qui ne subissaient aucun traitement. La diminution de la douleur étant appréciée sur des critères comportementaux et  
30 à l'aspect des poils et se manifestant par une moins grande hypersensibilité des animaux aux stress que représentaient l'approche de l'expérimentateur et l'agitation devant des bruits et surtout par une prise plus rapide des rations

alimentaires, suggérant une gêne moindre des animaux traités avec un polymère biocompatible.

De même, une femme de 52 ans, souffrant de douleur de gorges et d'extinction de voie a été soulagée par des bains  
5 de bouches et gargarismes avec un polymère biocompatible.

20) Exemple 20 : Effets antidouleur du polymère biocompatible sur les tendons.

Plusieurs cas de douleurs tendineuses ont été traités  
10 par un polymère biocompatible administré par simple massage sur le site douloureux. Ainsi, les observations suivantes ont été réalisées.

Un adulte de 57 ans, gaucher et joueur de tennis avait une tendinite douloureuse au coude gauche et avait renoncé à  
15 pratiquer ce sport après avoir suivi plusieurs traitements dont plusieurs injections locales de corticoïdes à 6 mois d'intervalle et un arrêt total du tennis de deux ans. La douleur avait disparu, mais réapparaissait au moindre effort engageant ses tendons du coude. A l'issue d'une journée  
20 ayant fortement sollicité son coude, cet homme avait une douleur intense au coude. L'application locale de polymère biocompatible par massage avec une solution à 100 microgrammes par ml en sérum physiologique a en quelques dizaines de minutes complètement permis la disparition de  
25 cette douleur.

De même, il a été observé que l'injection locale ou l'application en pommade des polymères biocompatibles au niveau des zones douloureuses des tendons comme pour le coude ou encore le genou soulage rapidement et d'une manière  
30 durable la douleur. Ainsi, sur plusieurs tendinites du coude comme les "tennis elbow", ou les tendons ischémisés du genou comme dans la maladie de Otchsch Good Schlatter ou encore sur des souffrances des tendons des pieds comme le tendon d'Achille chez les sportifs, l'administration de polymère

biocompatible induit des effets de soulagement rapide et importants des douleurs.

Le même traitement a été appliqué aux chevaux de courses souffrant de tendinites des zones articulaires des jambes. Ainsi une série d'injections dans la zone péri-tendineuse de quelques dizaines de microlitres de polymère biocompatible a permis de soulager la douleur et ce soulagement s'est manifesté par une absence de claudication après une quinzaine de jours. Le traitement a été poursuivi avec une fréquence hebdomadaire et une reprise de l'entraînement après deux mois a montré une absence de claudication, de douleur au toucher et une amélioration des performances des animaux.

21) Exemple 21 : Effets antidouleur du polymère biocompatible sur les arthroses ou arthrites.

Plusieurs cas de douleur émanant de problèmes arthrosiques ou inflammatoires au niveau de l'articulation du genou ont été soulagés par application de polymère biocompatible soit en solution en sérum physiologique à 100 microgrammes par ml soit aux mêmes concentrations en pommade faite avec du gel de carboxyméthylcellulose de sodium (Aqualon) à 4,5% complément à 100% ou un gel neutre d'hydroxypropylcellulose (Kucel d'aqualon type 99MF EP à 3% complément à 100%). Les personnes traitées étaient sous antalgique (3 comprimés par jour de Voltarène forme LP à 100). Un simple massage avec du polymère biocompatible a provoqué un soulagement après un quart d'heure pour une durée de deux à trois heures. Ce traitement répété a évité à ces personnes des prises de Voltarène. Après trois jours de ce traitement, les douleurs étaient ressenties de plus en plus rarement malgré un usage normal du genou. Enfin après une quinzaine de jours, l'application de polymère

biocompatible une fois par jour était suffisante pour éviter toute douleur.

Des effets similaires ont été obtenus sur le long terme lorsque le polymère biocompatible a été donné en solution à boire. Les doses de 0,1 mg/kg à 10 mg/kg sont prises dans un volume d'eau de 50 à 100 ml tous les jours (de préférence le matin à jeun). Des soulagements ont été observés sur des personnes souffrant de douleur aux genoux depuis plusieurs années empêchant ainsi la pratique de sports et rendant la marche difficile et douloureuse. Après un traitement de deux mois, ces personnes n'ont plus éprouvé cette gêne et/ou douleur et ont pu à nouveau pratiquer leur sport. Elles n'ont pas observé d'effets adverses à ce traitement sur cette période.

22) Exemple 22 : Effets antidouleur du polymère biocompatible après une chirurgie orthopédique.

L'effet antidouleur du polymère biocompatible a été observé chez une femme de 50 ans qui venait de subir une opération de raidissement des os du pied. Il s'agissait d'une correction d'un valgus et de deux autres doigts de pieds en insérant une tige métallique dans ces os afin de maintenir l'axe du doigt dans la bonne position. Cette opération déjà réalisée chez cette personne trois ans auparavant avait provoqué une très grande douleur pendant plus d'une semaine et une douleur encore importante pendant trois semaines. A la suite de la deuxième intervention, cette personne a reçu une injection intramusculaire de polymère biocompatible sur la base de 1,5 mg/kg aux jours 2, 4 et 8 post-opératoires. La douleur a disparu dans l'heure suivant la première injection pour revenir au 2<sup>ème</sup> jour puis a de nouveau disparu dans l'heure qui a suivi la deuxième injection de polymère biocompatible le 4<sup>ème</sup> jour pour ne revenir que le 7<sup>ème</sup> jour. Elle a à nouveau disparu dans

l'heure qui a suivi la réinjection au 8<sup>12me</sup> jour et cette fois définitivement.



## REVENDICATIONS

1) Utilisation d'un polymère biocompatible répondant à la formule générale (I) suivante

5 
$$A_a X_x Y_y \quad (I)$$

dans laquelle :

A représente un monomère,

X représente un groupement  $RCOOR'$ ,

10 Y représente un groupement O ou N-sulfonate fixé sur A et répondant à l'une des formules suivante  $-ROS_3R'$ ,  $-RNS_3R'$  dans lesquelles :

15 R représente une chaîne hydrocarbonée aliphatique, éventuellement ramifiée et/ou insaturée et qui peut contenir un ou plusieurs cycles aromatiques et  $R'$  représente un atome d'hydrogène ou un cation.

a représente le nombre de monomères,

x représente le taux de substitution des monomères A par des groupements X,

20 y représente le taux de substitution des monomères A par des groupements Y,

25 pour la préparation d'une composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique ou d'un dispositif médical destinés à la prévention, au soulagement et/ou au traitement des gênes, désagréments, irritations et/ou douleurs et/ou à la protection des tissus contre ceux-ci.

2) Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle les monomères A identiques ou différents sont choisis parmi les sucres, les esters, les alcools, les acides aminés, les 30 nucléotides, les acides nucléiques ou les protéines.

3) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que a est tel que

la masse desdits polymères de formule (I) est supérieure à environ 2000 daltons.

4) Utilisation selon l'une quelconque des  
5 revendications 1 à 3, caractérisée en ce que x est compris entre environ 20 et 150%, et de préférence est de l'ordre de 50%.

5) Utilisation selon l'une quelconque des  
10 revendications précédentes, caractérisée en ce que y est compris entre environ 30 et 150%, et de préférence est de l'ordre de 100%.

6) Utilisation selon l'une quelconque des  
15 revendications précédentes, caractérisée en ce que le radical R est choisi parmi un groupement alkyle, allyle, aryle, linéaires ou ramifiés.

7) Utilisation selon l'une quelconque des  
20 revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit polymère biocompatible comprend des groupements chimiques fonctionnels Z, différents de X et Y, capables de conférer audit polymère des propriétés biologiques ou physicochimiques supplémentaires.

25

8) Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le taux de substitution de l'ensemble des monomères A par des groupements Z représenté par « z » est compris entre 0 et 50 %, et de préférence de l'ordre de 30%.

30

9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 ou 8, caractérisée en ce que le groupement Z est une substance capable de conférer auxdits polymères une meilleure solubilité ou lipophilie.

10) Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que les groupements Z sont identiques ou différents et sont des acides aminés, des acides gras, des alcools gras, des céramides, ou des dérivés de ceux-ci, ou encore des séquences nucléotidiques d'adressage.

11) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 ou 8, caractérisée en ce que les groupements Z sont identiques ou différents et sont des agents thérapeutiques.

12) Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique ou dermatologique ou le dispositif médical sont destinés à prévenir, à soulager et/ou à traiter des douleurs induites par des lésions ou irritations chez un individu au niveau d'une zone de contact avec un milieu extérieur.

13) Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que lesdites lésions et irritations sont choisies parmi les lésions cutanées, les lésions de la cornée, les lésions du tympan, les lésions du tractus digestif, les lésions du tractus respiratoire telles que les lésions des tissus des voies aériennes et pulmonaires et les lésions du tractus uro-génital.

14) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique ou dermatologique ou le dispositif médical sont destinés à prévenir, à soulager et/ou à traiter des douleurs au niveau des tendons, des cartilages et/ou des articulations et/ou du dos.

15) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique ou le dispositif médical sont destinés à  
5 prévenir, à soulager et/ou à traiter des douleurs au niveau des muscles et, d'une manière générale, après un choc et/ou des douleurs diffuses telles que des douleurs diffuses au niveau du ventre, de la tête comme des céphalées.

10 16) Utilisation d'un polymère biocompatible tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la préparation d'une composition de confort et notamment cosmétique pour la prévention et le soulagement des gênes et désagréments cutanés tels que picotements, irritations,  
15 démangeaisons et tiraillements ainsi que pour la protection des tissus comme la peau, la cornée et les muqueuses.

Figure 1

### Détermination de la structure générique des RGTA

$$\sim \left[ A_a - X_x \right] \sim Y_y - Z_z$$

**A** = monomère

**a** = nombre de monomères

**X** = une fonction carboxylique    **Y** = une fonction sulfonate    **Z** = un autre groupement  
**x** = taux de substitution        **y** = taux de substitution    **z** = taux de substitution

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**